

難治性疾患克服研究の対象となっている 121 疾患について

主任研究者； 大槻 眞

疾 患 名； 慢性膵炎

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（1）原因究明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	S49-S54 佐藤寿雄	我が国はじめての慢性膵炎全国調査集計した。	
2	S55-S60 竹内 正	慢性膵炎、膵嚢胞線維症、先天性膵異常、家族性膵炎の成因解明と調査を行った。	
3	S61-H2 斉藤洋一	稀なな成因による慢性膵炎の全国調査を行った。	
4	H3-H7 松野正紀	アルコール性慢性膵炎のアルコール代謝に關与する遺伝子を解析して、アルコール脱水素酵素 (ADH) の 2(2)/2(2)遺伝子型にアルコール性慢性膵炎が多いことを明らかにした(Maruyama K, et al: Genotypes of alcohol-metabolizing enzymes in relation to alcoholic chronic pancreatitis in Japan. Alcohol Clin Exp Res 1999;23:85S-91S)。	
5	H8-H10 小川道雄	慢性膵炎の発生要因に關する前向き疫学研究（症例対照研究）を行い、「飲酒」に加えて「喫煙」も慢性膵炎の危険因子であることを明らかにした(Lin Y, et al: Associations of alcohol drinking and nutrient intake with chronic pancreatitis: findings from a case-control study in Japan. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2622-2627.)。	
6	H8-H13 小川道雄	家族性膵炎・若年性膵炎の疫学調査、及び原因遺伝子の解析」を行い、カチオニックトリプシノーゲンやそのインヒビターである <i>PSTI</i> の点突然変異が原因で膵炎を発症する機構を明らかにした( Nishimori I, et al: Mutations in exons 2 and 3 of the cationic trypsinogen gene in Japanese families with	

		hereditary pancreatitis. Gut 1999; 44: 259-263.、 Kuwata K, et al: Mutational analysis of the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene in familial and juvenile pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2003; 38: 365-370.)。	
7	H14-H16 大槻 眞	慢性膵炎の全国疫学調査を行い、受療患者数の推計と臨床疫学的特性を明らかにした(大槻 眞、他:慢性膵炎の疫学調査。厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成 16 年度研究報告書。2005; pp146-150)。	
8	H14-H16 大槻 眞	再発性急性膵炎と慢性膵炎患者の遺伝子解析を行い、カチオニックトリプシノーゲン(CT)の遺伝子変異の存在を明らかにし、遺伝性膵炎の診断基準を確立した(Otsuki M, et al: Hereditary pancreatitis: clinical characteristics and diagnostic criteria in Japan. Pancreas 2004;28:200-206)。	
9	H14-H16 大槻 眞	慢性膵炎患者の <i>CFTR</i> 遺伝子を解析し、アルコール性慢性膵炎は <i>CFTR</i> の蛋白量が減少する(TG)12 ホモ接合体と関係し、特発性慢性膵炎は <i>CFTR</i> 機能が低下する(TG)11/V470 ホモ接合体に Q1352H、R1453W などが合併する遺伝子型と関連していることを明らかにした(成瀬 達、他:慢性膵炎の遺伝的背景:日本人の <i>CFTR</i> 遺伝子多型の研究。厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成 15 年度研究報告書。2004; pp244-247、Naruse S, et al: A finger sweat chloride test for the detection of a high-risk group of chronic pancreatitis. Pancreas 2004;28:e80-e85)。	
10	H14-H16 大槻 眞	膵炎発症に関与する可能性の高い遺伝子変異として、 <i>CT/PRSS1</i> 、 <i>PSTI/SPINK1</i> 、 <i>1AT</i> の三遺伝子を取りあげ、遺伝子異常に起因する膵炎の診断体系を確立した(広田昌彦:遺伝子異常に起因する膵炎の診断体系の確立と診療指針の作成。厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成 16 年度研究報告書。2005; pp139-141)。	
11	H14-H16 大槻 眞	全日本断酒連盟に所属している男性会員 7,876 人を対象にアンケート調査を行い、アルコール性膵炎の発症頻度と臨床的特徴を明らかにした(丸山勝也、他:アルコール性膵炎の実態調査と原因遺伝子の解析。厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成 15 年度研究報告書。2004; pp113-117)。	

12	H14-H16 大槻 眞	アルコール性慢性膵炎の原因遺伝子として、細胞毒性物質を無害化する第二相解毒酵素の遺伝子である GSTM1、GSTT1、NQO1、NQO2、NAT、高 TG 血症に関係する遺伝子アポ C- 、遺伝性膵炎に関係する遺伝子である CT/PRSS1、PSTI/SPINK1、CFTR の変異・亜系を金策したがアルコール性慢性膵炎に特異的な遺伝子変異は特定出来なかった（丸山勝也、他：アルコール性膵炎の実態調査と原因遺伝子の解析．厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究平成 15 年度研究報告書．2004； pp113-117）。	
13	H14-H16 大槻 眞	自己免疫性膵炎の全国疫学調査を行い、受療患者数の推計と臨床疫学的特性を明らかにした（西森 功、大槻 眞：自己免疫性膵炎の疫学調査，自己免疫性疾患に合併する慢性膵炎の実態調査．厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究平成 15 年度研究報告書．2004； pp183-194）。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

( 2 ) 発生機序の解明について ( 画期的又は著しく成果のあったもの )

	時期 及び 班長名 ( 当時 )	内容	備考
1	S55-S60 竹内 正	アルコール性、ならびに稀な成因による慢性膵炎の発症機序と膵石形成機序を解明した。	
2	S58-S60 竹内 正	慢性膵炎で先天性奇形を含めた稀な成因を分析した。	
3	H3-H7 松野正紀	慢性膵炎における膵線維化の病態を解明した。	
4	H11-H13 小川道雄	いわゆる自己免疫性膵炎の実態調査を行い、リンパ球・形質細胞が膵管周囲に浸潤し、膵管狭小化と膵実質の脱落をきたすこと、また膵周囲組織に、閉塞性静脈炎・原発性硬化性胆管炎様病変などをきたすことを明らかにした(西森 功、他：いわゆる自己免疫性膵炎の実態調査 膵癌およびアルコール性慢性膵炎との対比 . 厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究平成 13 年度研究報告書 . 2002, pp100-110.) 。	

5	H14-H16 大槻 眞	アルコール性急性膵炎の 12.9%が、また、急性膵炎発作をくり返すアルコール性急性膵炎例では 32.4%が慢性膵炎へ進展することを明らかにした（小泉 勝、他：慢性膵炎の早期像．厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成 14 年度研究報告書．2003；pp113-115）。	
6	H14-H16 大槻 眞	自己免疫性膵炎は、膵以外の臓器病変（胆管病変、唾液腺炎、後腹膜線維症、肺門リンパ腺腫大、閉塞性静脈炎など）の合併を認めること、CD4 ないし CD8 陽性の T リンパ球と、IgG4 陽性の形質細胞の密な浸潤を伴う線維化が膵だけではなく、膵周囲組織、胆道系、唾液腺にも認められ、全身疾患の可能性もあること、さらに、多臓器に線維化を生じる multifocal fibrosclerosis との強い関連性があることを明らかにした（神澤輝実、他：自己免疫性患者の全身諸臓器の臨床病理学的検討．厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成 15 年度研究報告書．2004；pp211-214）。	
7	H14-H16 大槻 眞	慢性膵炎動物モデルと単離膵星細胞を用いて、膵線維化機序を解明した（大槻 眞、他：新しい慢性膵炎モデルの作成．厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成 14 年度研究報告書．2003；pp154-156、大槻 眞、他：新しい慢性膵炎モデルー持続的膵管内圧負荷による膵線維化モデル．厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成 15 年度研究報告書．2004；pp153-156）。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

### （ 3 ） 治療法（予防法を含む）の開発について

#### ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	S58-S60 竹内 正	慢性膵炎の膵機能判定による早期慢性膵炎に関する研究を行った。	
2	S58-S60 竹内 正	膵性糖尿病発症予防に関する研究を行った。	

3	H14-H16 大槻 眞	男性の飲酒家で急性膵炎を繰り返す症例は慢性膵炎の早期である確率が高く、強力に治療すべきであることを明らかにした。(小泉 勝、他：慢性膵炎診断基準の再検討．厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班 平成 16 年度研究報告書．2005： pp119-123)。
4	H14-H16 大槻 眞	現在の慢性膵炎診断基準で確診・準確診例と診断される以前の軽微な変化を表す臨床的カテゴリーとして「アルコール性膵症 (alcoholic pancreatopathy)」の概念を提唱し、その診断基準案を作成した。(永井秀雄、他：アルコール性膵障害に対する新たな診断基準案および「アルコール性膵症 (alcoholic pancreatopathy)」妥当性の検討．厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究平成 16 年度研究報告書．2005； pp130-133)。

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	S49-S54 佐藤寿雄	慢性膵炎の臨床経過から見た治療方針を策定した。	
2	S55-S57 竹内 正	慢性膵炎に対する内視鏡的治療法を開発した。	
3	S58-S60 竹内 正	膵移植にともなう拒絶反応抑制に関する研究を行った。	
4	S58-S60 竹内 正	慢性膵炎における膵再生促進薬の検討と開発を行った。	
5	H11-H13 小川道雄	「いわゆる自己免疫性膵炎の実態調査」を行い、ステロイド剤が有効であることを明らかにした(西森功、他：いわゆる自己免疫性膵炎の実態調査 膵癌およびアルコール性慢性膵炎との対比．厚生労働省特定疾患対策研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班平成 13 年度研究報告書．2001； pp100-110.)。	
6	H14-H16 大槻 眞	慢性膵炎の疼痛改善効果と膵石の排出に対する体外衝撃波結石破砕療法と膵管ステント留置術治療の効果を明らかにした(税所宏光、他：慢性膵炎における	

		<p>ステント・ESWL 治療の適応と長期 outcome 調査 . 厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成 16 年度研究報告書 . 2005; pp 142-145 )。</p>	
7	H14-H16 大槻 眞	<p>日本膵臓学会の診断基準を満たす自己免疫性膵炎 167 例における治療内容と寛解・再燃を解析し、さらに研究班のエキスパートによる議論を重ね、自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサスを集約した ( 西森功、他 : 自己免疫性膵炎の治療 厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患調査研究班の自己免疫性膵炎の治療に関するコンセンサス . 膵臓 2005;20:343-348. )。</p>	
8	H14-H16 大槻 眞	<p>慢性膵炎の膵線維化に対して、アンジオテンシン 受容体拮抗薬が有効であること ( 伊藤鉄英、他 : 慢性膵炎進展における angiotensin の関与の検討 . 厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成 15 年度研究報告書 . 2004; pp161-164、 大原弘隆、他 : WBN/Kob ラットにおける慢性膵炎・膵線維化に対するアンジオテンシン 1 型受容体拮抗薬の抑制効果 . 厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究 平成 15 年度研究報告書 . 2004; pp165-169 ) さらに、TGF- が治療の標的であることを明らかにした ( Nagashio Y, et al: Inhibition of transforming growth factor beta decreases pancreatic fibrosis and protects the pancreas against chronic injury in mice. Lab Invest 2004;84:1610-1618. )。</p>	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

#### ウ その他根本治療の開発について

	時期 及び 班長名 ( 当時 )	内容	備考
1	S55-S57 竹内 正	慢性膵炎、膵切除術後の糖尿病に対する膵島移植、膵再生に関する研究を行った。	
2	S61.4-H3.3 斎藤洋一	CCK 受容体拮抗薬による治療を開発した。	
3			

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1996年	遺伝性膵炎がカチオニックトリプシノーゲン遺伝子の変異によることが明らかにされた。	Nat Genet 1996;14: 141-5.
2	1998年	特発性慢性膵炎では <i>CFTR</i> 遺伝子変異が高率に認められた。	N Engl J Med 1998;339:653-8.
3	2000年	遺伝性膵炎患者で膵分泌性トリプシンインヒビター (PSTI: serine protease inhibitor, Kazal type 1; SPINK1) 遺伝子の変異が高率に認められた。	Nat Genet 2000;25: 213-6.
4	2003年	アルコール性慢性膵炎患者において、5'-diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) ファミリーの UGT1A7*3 遺伝子発現がより高率に認められた。	Gastroenterology 2003;124: 1802-8.
5	2004年	アルコール性慢性膵炎および特発性慢性膵炎では <i>CFTR</i> 遺伝子変異が高率に認められた。	Pancreas 2004;28:374-9.

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1994	アルコール性再発性急性膵炎では急性壊死性膵炎を繰り返し慢性膵炎へ移行した。	Gut 1994;35:552-6.
2	1999年	慢性エタノール投与ラットでは CCK 刺激に対する閾値が低下し、低濃度の刺激で膵炎が発症した。	Gastroenterology 1999;117:706-16.
3	2002年	膵線維化の責任細胞である膵星細胞は、急性膵炎時に増加する各種のサイトカインによって活性化され、細胞増殖・コラーゲン mRNA を発現することが認められた	Gut 2002;50: 535-41.
4	2004年	膵線維化の責任細胞である膵星細胞は、圧負荷によって活性化され、細胞増殖・コラーゲン産生・サイトカイン産生を行うことが示された。	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004;287: G1175-81.
5	2005年	膵導管基底膜の III 型コラーゲンの持続的破壊が慢性膵炎の進展に関与していることが明らかにされた。	Pancreas 2005;31: 365-72.
6	2005年	膵線維化の責任細胞である膵星細胞は、protease-activated receptor-2 を有し、そのリガンドで増殖し、コラーゲン産生を行うことが示された。	J Pharmacol Exp Ther 2005;312: 651-8.

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1990年	慢性膵炎患者に抗酸化薬を投与すると慢性膵炎の再発を予防できた。	Gastroenterology 1990;98:766-72.
2	2003年	アンギオテンシン 受容体拮抗薬およびアンギオテンシン転換酵素阻害薬は TGF- $\beta$ 1 の過剰発現を抑制して膵星細胞の活性化を阻止し、WBN/Kob ラットの慢性膵炎と膵線維化を軽減した。	Gastroenterology 124:1010-9. J Pharmacol Exp Ther 2003;307:17-23.

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1983年	消化酵素剤を大量投与すると、二重盲検試験で慢性膵炎の腹痛が有意に軽減した。	Dig Dis Sci 1983;28:97-102.
2	1984年	合成蛋白分解酵素阻害薬は慢性膵炎患者の血清膵酵素を低下させ、PABA 試験を改善した。	Ric Clin Lab 2984;14:435-7.
3	1990年	慢性膵炎患者に、セレンウム、ビタミン C、E、カロテン、メチオニンを投与すると、二重盲検試験で膵炎の再発と腹痛が有意に軽減した。	Aliment Pharmacol Ther 1990;4:357-71.
4	1992年	体外衝撃波膵石破砕治療(ESWL)による膵石排除により臨床症状が改善した。	Gastroenterology 1992;102:610-20.
5	1994年	慢性膵炎の膵石に対してトリメタジオンを投与すると70%で膵石が溶解し、73%で疼痛がした。	J Gastroenterol Hepatol 1994;9:478-85.
6	2003年	アルコール性慢性膵炎に塩酸プロムヘキシンを投与すると臨床症状は軽快し、血清膵酵素値も低下した。	膵臓 2003;18:559-64.
7	2004年	疼痛を有する慢性膵炎症例に対し、早期・中期から膵管ドレナージを行い、平均14.4年の長期観察下で、約2/3の症例で疼痛が軽減され、入院期間が減少した。	Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2: 1096-106.
8	2003年	慢性膵炎自然発症モデル WBN/Kob ラットの膵線維化が、アンギオテンシン変換酵素阻害薬で、有意に抑制された。	Gastroenterology 2003;124: 1010-9.



9	Troglitazone , bezafibrate、合成プロテアーゼインヒビターは 2 型糖尿病モデル OLETF ラットの膵線維化を抑制し、膵重量を増加させた。	Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001;280:R1332-40. Pancreas 2003;26: 286-91. Pancreas 2005;30: 54-61.
---	--	---

ウ その他根本治療の開発について

	時期	内容	文献
1	2001 年	終末期慢性膵炎症例における膵全摘出術の際、自家膵ランゲルハンス島移植をすることで、非移植群と比べ、糖尿病の管理が容易になった。	Ann Surg 2001;233: 423-31.
2			

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	アルコール性慢性膵炎の原因遺伝子の解明	ある	Gene chip などを用いた網羅的遺伝子検索を行う。
2	慢性膵炎発症における生活習慣の解析	ある	全国的な大規模疫学調査を行う。
3	早期慢性膵炎像の解析	ある	研究班で早期慢性膵炎像を解析しているが未だ明らかでなく、さらに早期慢性膵炎像の解析を進める。

(2)発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	アルコール性慢性膵炎の発症機序の解明	困難	ヒトでは研究出来ないことから、新しい動物モデルを開発する。
2	慢性膵炎の膵線維化機序の解明	ある	ヒトでは研究出来ないことから、膵星細胞や膵線維化モデルを使い、解析を行う
3	慢性膵炎の膵導管細胞傷害の解明	ある	ヒトでは研究出来ないことから、単離膵導管細胞や膵線維化モデルを使い、解析を行う

( 3 ) 治療法 ( 予防法を含む ) の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究 スケジュール
1	現在の慢性膵炎診断基準で診断出来る以前の 状態の慢性膵炎早期の診断	ある	早期像の解明し、診 断基準を決める。
2	膵石症に対する体外衝撃波破碎療法の有効性	ある	有効性の実証と治 療の標準化を図る。
3	膵管狭窄に対する膵管ステント療法の有効性	ある	有効性の実証と治 療の標準化を図る。
	慢性膵炎に対する、アンジオテンシン変換酵 素阻害剤 ( ACE-I ) とアンジオテンシン受容 体拮抗剤 ( ARB ) の有効性の検討	ある	高血圧を合併した 慢性膵炎症例に対 して、ACE-I と ARB を内服する群と他 の降圧薬を内服す る群との double blind control study を行い、膵内外分泌 機能、画像などの経 過を追跡する。
4	膵仮性嚢胞の非観血治療	ある	有効性の実証と治 療の標準化を図る。

#### 4. 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	遺伝性膵炎患者の膵炎発症予防における抗酸化療法の有効性	ある		二重盲検試験による有効性の証明を行う。
2	膵外分泌不全に対する高力価膵酵素製剤の有効性	ある		高力価膵酵素製剤の二重盲検試験による有効性の実証と治療の標準化を行う。
3	慢性膵炎の消化器症状に対する経口蛋白分解酵素阻害薬の有効性	ある		経口蛋白分解酵素阻害薬の二重盲検試験による有効性の実証と治療の標準化を行う。
4	膵性糖尿病に対する血糖コントロール目標と外来インスリン治療	ある		糖尿病専門医と連携し、疫学調査の結果をもとに血糖コントロールの目標値を見直す。
5	慢性膵炎に伴う仮性嚢胞に対するソマトスタチンアナログの有効性	困難	本邦で仮性嚢胞に対する同薬の保険適応がない	経口蛋白分解酵素阻害薬の二重盲検試験による有効性の実証と治療の標準化を行う。
6	慢性膵炎の進行阻止に対する CCK 受容体拮抗薬の有効性	ない	患者数が少なく比較対照試験ができない。拮抗薬の入手が困難である。	さらなる症例の集積を行う。